

# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELUCEF PLUS 600/125 mg efervesan tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde	
Her bir efervesan tablette;	
Sefdinir	600 mg
Klavulanik Asit	125 mg (296,912 mg Potasyum Klavulanat; Syloid Karışımına eşdeğer)
Yardımcı maddeler	
Sodyum hidrojen karbonat	473,00 mg
Sodyum klorür	40,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

Sarı benekli, yuvarlak, bikonkav bir yüzü çentikli efervesan tabletler

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ELUCEF PLUS aşağıdaki durumların tedavisinde endikedir:

- Toplum kökenli pnömoni
- Kronik bronşitin akut alevlenmesi
- Akut maksiller sinüzit
- Faranjit/tonsillit
- Komplikasyonsuz deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinlerde ve 13 yaş ve üstü çocuklarda tavsiye edilen doz ve tedavi süreleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tüm enfeksiyonlarda toplam günlük sefdinir dozu 600 mg'dır.

Günde tek doz 600 mg 10 gün kullanım, BID 300 mg kullanım kadar etkilidir.

Pnömoni veya deri enfeksiyonlarında günde iki kez uygulanmalıdır.

Enfeksiyon türü	Sefdinir dozu	ELUCEF PLUS 300/125 mg dozu	Tedavi süresi
Toplum kökenli pnömoni	12 saat ara ile 300 mg	12 saat ara ile 1/2 efervesan tablet	10 gün
Kronik bronşitin akut alevlenmeleri	12 saat ara ile 300 mg veya 24 saatte 600 mg	12 saat ara ile 1/2 efervesan tablet veya 24 saatte 1 efervesan tablet	5-10 gün 10 gün
Akut maksiller sinüzit	12 saat ara ile 300 mg veya 24 saatte 600 mg	12 saat ara ile 1/2 efervesan tablet veya 24 saatte 1 efervesan tablet	10 gün 10 gün

Farenjit/Tonsillit	12 saat ara ile 300 mg veya 24 saatte 600 mg	12 saat ara ile 1/2 efervesan tablet veya 24 saatte 1 efervesan tablet	5-10 gün 10 gün
Komplike olmamış deri enfeksiyonları	12 saat ara ile 300 mg	12 saat ara ile 1/2 efervesan tablet	10 gün

#### Uygulama şekli

Oral yoldan, efervesan tablet bir bardak suda (150 ml) eritilerek içilir. Emilimi arttırmak için ELUCEF PLUS efervesan tabletin yemek başlangıcında alınması önerilir..

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

##### Böbrek yetmezliği

Kreatin klerensi <30 ml/dakika olan yetişkin hastalara sefdinir dozu 300 mg/gün olacak şekilde günde 1/2 ELUCEF PLUS 600/125 mg efervesan tablet uygulanmalıdır..

Kronik hemodiyaliz hastalarına tavsiyen edilen başlangıç dozu birer gün ara ile 300 mg sefdinir (1/2 ELUCEF PLUS 600/125 mg efervesan tablet)'dir. Her hemodiyalizden sonra hastalara sefdinirin 300 mg'ı (1/2 ELUCEF PLUS 600/125 mg efervesan tablet) verilmelidir. İzleyen dozlar birer gün ara ile 300 mg (1/2 ELUCEF PLUS 600/125 mg efervesan tablet) olmalıdır.

##### Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olanlarda ELUCEF PLUS kullanımına ilişkin yeterli veri olmaması nedeniyle bu hastalarda dikkatli kullanılması önerilir.

##### Pediyatrik popülasyon

Yenidoğanlarda ve 6 aylıktan küçük bebeklerde sefdinirin güvenliği ve etkinliği belirlenmemiştir. 6 ay-12 yaş arasındaki çocuklarda uygun olan doz ve farmasötik dozaj şekillerinin kullanılması önerilir. Vücut ağırlığı 43 kg ve üzerindeki veya 12 yaşından büyük çocuklar, maksimum günlük sefdinir dozu olan 600 mg'ı (1 efervesan tableti) alabilirler.

##### Geriatrik popülasyon

Böbrek bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

ELUCEF PLUS, sefdinir, diğer sefalosporinler veya ilacın içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir..

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tek doz kullanımda klavulanatın artmış dozuna bağlı gastrointestinal istenmeyen etkilerde artış olabilir.

Sefdinir tedavisine başlanmadan önce hastanın sefdinir, diğer sefalosporinler, penisilinler veya diğer ilaçlara karşı aşırı hassasiyeti olup olmadığı araştırılmalıdır. Penisilin alerjisi olan hastalarda sefdinir tedavisi başlanacaksa mutlaka dikkatli olunmalıdır. Sefdinir'e karşı alerjik reaksiyon oluştuğunda ilaç tedavisi kesilmelidir. Ciddi akut aşırı duyarlılık reaksiyonu epinefrin, intravenöz sıvı uygulaması, intravenöz antihistaminikler, kortikosteroidler, pressör aminler ile tedaviyi ve oksijen verilmesi ile hava yolu açılması gerekebilir.

ELUCEF PLUS gibi antibakteriyel ajanların hepsi ile Clostridium difficile ile ilişkili diyare (CDİD) rapor edilmiştir ve ciddiyeti hafif diyareden ölümcül kolit'e kadar olabilmektedir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi bağırsağın normal florasını bozarak C.difficile oluşmasına neden olmaktadır.

C.difficile CDİD oluşumuna neden olan Toksin A ve B üretmektedir. C.difficile'nin hipertoksin üreten bantları morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar antimikrobiyel tedaviye dirençli olabilir ve kolektomi gerekmektedir.. Antibiyotik kullanımdan sonra diyare görülen hastalarda CDİD düşünülmelidir.

Antibakteriyel ajanların kullanımından sonra iki haftadan daha fazla sürede CDİD oluştuğu rapor edilen hastanın medikal öyküsü gerekmektedir.

CDİD oluştuğu şüpheli veya kesinleşmişse devam edilen antibiyotik tedavisi C.difficile'e karşı direkt olarak kullanılmaz ve tedaviye devam edilmeyebilir..

Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi uzamış tedavi dirençli organizmaların gelişmesine neden olabilir. Hastanın dikkatli bir biçimde izlenmesi gerekmektedir. Eğer tedavi süresince süperenfeksiyon gelişirse, uygun alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Diğer geniş spektrumlu antibiyotikler gibi sefdinir de kolit öyküsü olan kişilere verilirken dikkatli olunmalıdır.

Geçici veya dirençli böbrek bozukluğu hastalarda (kreatin klerensi<30 mL/dak) sefdinir'in yüksek ve uzatılmış plazma konsantrasyonu önerilen dozu takip edilebileceğinden sefdinir'in total günlük dozu azaltılmalıdır.

Sefalosporinler ve aminoglikozit antibiyotikler, polimiksin B, kolistin veya yüksek doz kıvrım diüretikleri (ör: furosemid) ile kombine tedavi böbrek bozukluğuna sebep olabileceğinden dolayı, bu tip tedavilerde böbrek fonksiyonları dikkatle takip edilmelidir. Özellikle böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalar yakından izlenmelidir..

ELUCEF PLUS'ta klavulanik asit varlığı kırmızı hücre membranları ile IgG ve albümine non spesifik bağlanmaya neden olabilir ve yalancı pozitif Coombs testine sebep olur.

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 145,24 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Birlikte kullanım

Potansiyel nefrotoksik maddeler (aminoglikozit antibiyotikler, kolistin, polimiksin B, viomisin gibi) ve güçlü etkili diüretikler (etakrinik asit, furosemid gibi) böbrek fonksiyon bozukluklarında artışa yol açar.

Antasidler

300 mg Sefdinir'in alüminyum veya magnezyum içeren antasidlerle birlikte kullanımı ile Cmaks ve absorpsiyon oranı yaklaşık %40 oranında azalır. Cmaks'ına ulaşma süresi 1 saattir. Sefdinir alımından 2 saat öncesinde veya sonrasında antasid alınmışsa sefdinir farmakokinetiği üzerine belirgin etki göstermemektedir. Eğer antasidlerin sefdinir kullanımı sırasında alınması gerekiyorsa antasidlerin sefdinir alımından en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Probenesid

Probenesid diğer beta laktam antibiyotiklere etki ettiği gibi sefdinir'in de renal atılımını inhibe ederek EAA'yı iki katına çıkartır, doruk plazma sefdinir seviyeleri %54 oranında arttırır ve görünen eliminasyon yarı ömrünü %50 oranında uzatır.

Demir içeren ilaç veya demir içeren yiyecekler

Sefdinir'in 60 mg esansiyel demir içeren bir terapötik demir takviyesi veya esansiyel 10 mg demir içeren vitaminler ile birlikte alındığında sefdinir'in absorpsiyonu sırasıyla %80 ve %31 oranında azalır. Eğer probenesidin sefdinir kullanımı sırasında alınması gerekiyorsa prbenesid'in sefdinir alımından en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Temel demir içeren yiyeceklerin (kahvaltıda demir içeren yağların) sefdinir'in üzerine etkisi araştırılmamıştır.

Sefdinir alan bireylerin feçesleri kırmızımsı renkte rapor edilmiştir. Vakaların çoğunda hastalar demir içeren ürünler almıştır. Kırmızı renk, bağırsakta sefdinir ve sefdinir'in parçalanmış ürünlerinin kombinasyonun ve demirin absorbe olmayışından kaynaklı oluşmaktadır..

Laboratuvar etkileşimleri

Nitroprussid kullanılarak idrarda keton araştırması yapılan testlerde yanlış pozitif sonuçlar çıkabilirken, nitroferrisiyanid kullanılan testlerde yanlış pozitif sonuçlar çıkmamaktadır.

Sefdinir tedavisi, Benedict solüsyonu veya Fehling solüsyonu kullanılarak yapılan idrarda glukoz ölçümü yanlış pozitif reaksiyonlara neden olabilir. Enzimatik glukoz oksidaz enzimine dayalı glukoz testlerin kullanılması önerilir.

Sefalosporinler genellikle pozitif direkt Coombs testini indükler.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Sefdinir için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sefdinir'in tek doz 600 mg'nın uygulanmasını takiben, insan sütünde bulunduğu tespit edilmemiştir. Sefdinir anne sütü ile atılmamaktadır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik dışı çalışmalarda, sefdinir verildiğinde üreme performansı, doğurganlık ve sperm değerlendirme parametreleri etkilenmemiştir. Üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı klinik dışı veriler insanlara yönelik potansiyeli bir risk ortaya koymamaktadır..

#### 4.7. Araç ve makine kullanımına etkisi

ELUCEF PLUS'ın araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Sefdinir'in güvenlik profili 3841 yetişkin ve adolesan hastalarla yapılan klinik çalışmalardan alınan verilere dayanmaktadır. Görülen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve sınırlıdır. Kalıcı kısıtlamalar ve ölümler sefdinir'e bağlanmamaktadır.

Yetişkinlerde ve adolesanlarda en sık raporlanan istenmeyen etki diyare, vajinal moniliyazis, bulantı, baş ağrısı, abdominal ağrı ve vajinittir.

İstenmeyen ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Moniliyaz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, uyku hali, baş dönmesi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, mide bulantısı, diyare

Yaygın olmayan: Midede gaz, kusma, hazımsızlık, kabızlık, anormal feçes

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Cilt döküntüsü, kaşıntı

Gebelik, puperiyum durumları ve perinatal hastalıkları

Yaygın: Vajinit (kadınlarda), vajinal moniliyazis (kadınlarda)

Yaygın olmayan: Lökore (kadınlarda)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk, ağız kuruluğu, iştah azalması

## Araştırmalar

Amerika'da sefdinir ile yürütülen çalışmalarda sefdinir ile ilişkisine bakılmaksızın laboratuvar testlerinin değişimi rapor edilmiştir;

Yaygın: İdrar proteininde artma, idrardaki lökosit hücrelerinde artış, gama-glutamil transferaz (GGT) seviyesinde artış, lenfosit sayılarında artma ve azalma, mikrohematuri artışı

Yaygın olmayan: Glukoz seviyelerinde artma ve azalma, idrarda glukoz seviyelerinde artma, beyaz kan hücrelerinde artma ve azalma, beyaz kan hücrelerinde artma, karaciğer değerlerinde yükselme (AST, ALT, alkalın fosfataz), eozinofillerde artma, fosfor seviyesinde artma ve azalma, bikarbonat seviyelerinde azalma, kan üre nitrojen (BUN) seviyesinde artma, hemoglobın seviyesinde azalma, polimorfonükleer nötrofil (PMNs) seviyesinde artma ve azalma, bilirubin seviyelerinde artma, laktat dehidrojenaz seviyesinde artma, plateletlerde artma, potasyum seviyesinde artma, idrar pH'sının artması, üre yoğunluğunun artması

## Pazarlama Sonrası

Japonya'da 1991 yılında sefdinir'in pazarlama sonrası sefdinir ile ilişkisine bakılmaksızın istenmeyen olayların ve laboratuvar testlerinin değişimi rapor edilmiştir; çok, anafaksi ile birlikte nadir ölüm, fasiyel ve laringeal dem, boğulma hissi, serum hastalığı reaksiyonları, konjunktivit, stomatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eksfoliatif dermatitit, eritema multiforme, eritema nodosum, akut hepatit, kolestazis, fulminat hepatit, hepatik yetmezlik, sarılık, amilaz artışı, akut enterokolit, kanlı ishal, hemorajik kolit, melena, psödomembranöz kolit, pansitpeni, granlositpeni, lökopeni, trombositpeni, idiyopatik trombositpenik purpura, hemolitik anemi, akut solunum yetmezliği, astım atağı, ilaca bağlı pnömoni, eozonofilik pnömoni, idiyopatik interstiyel pnömoni, ateş, akut renal yetmezlik, nöropati, kanama eğilimi, koagülasyon bozukluğu, yaygın intravasküler koagülasyon, st GI kanama, peptik ülser, ileus, bilinç kaybı, alerjik vaskülit, olası Sefdinir-diklofenak etkileşimi, kalp yetmezliği, göğüs ağrısı, miyokardial enfarktüs, hipertansiyon, rabdomiyoliz ve istemsiz hareketler.

## şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sefdinir'in insanlarda fazla kullanımı ve tedavisi ile ilgili veriler mevcut değildir. Akut rodent toksisite çalışmalarında tek doz 5600 mg/kg yan etki oluşturmamıştır. Diğer  $\beta$ -laktam antibiyotiklerinin fazla kullanımı ile kusma, mide bulantısı, epigastrik rahatsızlık, ishal ve zihin karışıklığı gibi toksik belirtiler ve semptomlar görülmektedir. Hemodiyaliz, böbrek rahatsızlığı olan bireylerde sefdinir'i vücuttan hemen attığından ciddi zehirlenme olaylarının görülmemesinde yardımcı olmaktadır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik zellikler

Farmakoterapötik grubu: nc Kuşak Sefalosporinler

ATC Kodu: J01DD

Sefdinir oral geniş spektrumlu, yarı sentetik, üçüncü kuşak bir sefalosporindir. Sefdinir penisilinler gibi bir beta-laktam antibiyotiktir ve asıl etkinliği bakterisit etki göstermesidir. Penisilinler ve bazı sefalosporinlere dirençli mikroorganizmalar sefdinire duyarlıdır. Sefdinir'in S aureus'a ait penisilin

bağlayan protein (PBP) 3, 2, 1 ve E. faecalis'a ait penisilin bağlayan protein (PBP) 2 ve 3 üzerine diğer sefalosporinlerden daha fazla etkinliği bulunmaktadır. Sefdinir çözünülebilir mediyatörlerle nötrofil stimülasyonu sırasında, nötrofillerden ekstrasellüler ortama miyeloperoksidaz salınımını inhibe etmektedir.

Klavulanik asit, yapısal olarak penisilinlerle bağlantılı bir beta laktamdır. Bazı beta laktamaz enzimleri inaktive ettiğinden sefdinirin inaktivasyonunu önler. Tek başına klavulanik asit klinik açıdan yararlı bir antibakteriyel etki göstermez.

Klavulanik asit, sefalosporin ve penisilinlere dirençli mikroorganizmalarda sıklıkla karşılaşılan geniş spektrumdaki beta-laktamaz enzimlerini inaktive etmektedir. Klavulanik asit özellikle direnç gelişiminde etkili olan plazmid aracılı beta-laktamazlara karşı iyi bir aktiviteye sahiptir. Genel olarak kromozomal aracılı tip 1 beta-laktamazlara karşı etkinliği ise daha düşüktür. Klavulanik asidin ELUCEF PLUS formülasyonundaki varlığı, sefdiniri beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve sefdinirin etki spektrumunu normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyi de içine alacak şekilde genişletir.

Sefdinir aerobik gram pozitif mikroorganizmalara etkindir: Staphylococcus aureus (beta laktamaz üreten suşlar dahil, metisiline dirençli suşlar hariç), Staphylococcus pneumoniae (penisiline duyarlı suşlar), Streptococcus pyogenes, Staphylococcus epidermidis (yalnızca metisiline duyarlı suşlar), Streptococcus agalactiae, Streptokokların viridans grubu.

Sefdinir aerobik gram negatif mikroorganizmalara etkindir: Haemophilus influenzae (beta laktamaz üreten suşlar dahil), Haemophilus parainfluenzae (beta laktamaz üreten suşlar dahil), Moraxella Catarrhalis (beta laktamaz üreten suşlar dahil), Citrobacter Diversus, Escherichia Coli, Klebsiella Pneumoniae, Proteus mirabilis.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Maksimum plazma sefdinir konsantrasyonları, alınmasını takiben 2 ila 4 saatte meydana gelmektedir. Plazma sefdinir konsantrasyonları dozla beraber artar. Sefdinirin tahmini biyoyararlanımı, 300mg alımından sonra %21, 600mg alımından sonra %16'dır. 300 ve 600mg sefdinir oral verilmesini takiben sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametre değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sefdinirin yetişkinlere verilmesini takiben sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametre değerleri (4)

Doz	C <sub>maks</sub> (µg/mL)	t <sub>maks</sub> (sa)	EAA (µg-sa/mL)
300mg	1.60 (0.55)	2.9 (0.89)	7.05 (2.17)
600mg	2.87 (1.01)	3.0 (0.66)	11.1 (3.87)

Erişkinlerde yapılan çalışmalara göre, <30 µg/mL'ye kadar kreatinin klerensi olan kişilerde doz değişimi gerekmemektedir. Sefdinir, çocuklarda oral yolla alımı takiben yaklaşık 2 saat gibi hızlı bir şekilde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Hafif yağlı yemeklerle birlikte alındığında sefdinirin C<sub>maks</sub>'ı ve EAA'sı sırasıyla %16 ve %10 oranında azalmaktadır. Bu düşüşler, klinik olarak anlamlı değildir; dolayısıyla sefdinir yemeklerle birlikte alınabilir.

Klavulanik asit oral uygulama sonrasında hızla ve iyi absorbe olur. Klavulanik asit %75 biyoyararlanım oranına sahiptir. Yapılan çalışmalarda klavulanik asidin yemek başlangıcında

alınmasının absorpsiyonunu önemli ölçüde arttırdığı saptanmıştır. Yetişkinlerde oral yaldan 125 mg klavulanik asit verilmesinin ardından klavulanik asidin 50-60 dakika sonra maksimum serum konsantrasyonuna (3-5 mg/l) eriştiği tespit edilmiştir. Çocuklarda oral yoldan 3,33 mg/kg klavulanik asit verilmesinin ardından klavulanik asidin 30-40 dakika sonra maksimum serum konsantrasyonuna (2,5 mg/l) eriştiği tespit edilmiştir.

#### Dağılım

Sefdinir'in erişkinlerdeki ortalama dağılım hacmi (Vd) 0.35L/kg ( $\pm 0.29$ )'dır. Pediatrik popülasyonda (6 ay-12 yaş) sefdinir'in dağılım hacmi 0.67L/kg ( $\pm 0.38$ )'dir.

#### Deri vezikülü

Yetişkin bireylerde 300 ve 600 mg sefdinir alınımı takiben 4 ile 5. saatlerde medyan maksimal vezikül sıvı konsantrasyonunun sırasıyla 0.65 (0.33 ile 1.1) ve 1.1 mcg/mL (0.49 ile 1.9)'dir..

#### Bademcik dokusu

Elektif tonsilektomiye giren yetişkin hastalarda 300 ve 600 mg sefdinir alınımı takiben 4.saatinde medyan bademcik doku sefdinir konsantrasyonu sırasıyla 0.25 (0.22 ile 0.46) ve 0.36 mcg/mL (0.22 ile 0.80) ve ortalama sinüs doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %24'ne ( $\pm 8$ ) eş değeri.

#### Sinüs doku

Elektif maksiler ve etmoid sinüs cerrahisi olan yetişkin hastalarda 300 ve 600 mg sefdinir alınımını takiben 4.saatinde medyan sinüs doku sefdinir konsantrasyonu sırasıyla  $<0.12$  ( $<0.12$  ile 0.46) ve  $<0.21$  (0.12 ila 2.0) mcg/mL'dir. Ortalama bademcik doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %16'sına ( $\pm 20$ ) eş değeri.

#### Akciğer dokusu

Tanı bronskopiye giren yetişkin hastalarda 300 ve 600 mg sefdinir alınımından 4.saat sonra medyan bronşiyal mukoza sefdinir konsantrasyonu sırasıyla 0.78 ( $<0.06$  ile 1.33) ve 1.14 ( $<0.06$  ile 1.92) mcg/mL ve plazma konsantrasyonları %31( $\pm 18$ )'dir Respektif medyan epitelyum katman sıvı konsantrasyonları ise sırasıyla 0,29 ( $<0.3$  ile 4.73) ve 0.49 ( $<0.3$  ile 0.59) ve plazma konsantrasyonunu %35 ( $\pm 83$ )'dir.

#### SSS

Sefdinir'in sereorospinal sıvıya nüfuz ettiğine dair veri bulunmamaktadır.

Sefdinir, erişkinlerde ve çocuklarda %60 ila %70 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Bağlanma, konsantrasyondan bağımsızdır.

Klavulanik asit'in proteinlere bağlanma oranı ise %22-30'dur. Klavulanik asit akciğerler, idrar, plöral ve peritoniyal sıvılar içinde dağılırlar.

Klavulanik asidin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir.

#### Biyotransformasyon

Sefdinir, etkin bir şekilde metabolize edilmez. Aktivite primer olarak ana ilaçtan kaynaklanır.

Klavulanik asit kapsamlı bir şekilde metabolize edilir, ancak mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Klavulanik asid insanda 2,5-dihidro-4-(2-hidroksietil)-5-okso-1H-pirol-3-karboksilik asid ve 1-amino-4-hidroksi-bütan-2-on'a metabolize olur.



## Eliminasyon

Sefdinir, ortalama 1.7 ( $\pm 0.6$  sa)'lık  $t_{1/2}$  ile primer olarak renal yolla değişmeden atılır. Normal renal fonksiyonlu sağlıklı kişilerde, renal klerens 2.0 ( $\pm 1.0$ ) mL/dk/kg'dır. 300 ve 600mg'lık doz alımını takiben idrar ile değişmeden atılan miktar sırasıyla %18,4 ( $\pm 6,4$ ) ve 11.6 ( $\pm 4,6$ )'dır..

Klavulanik asit glomerular filtrasyona uğrayarak idrarla atılır. Renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda ilacın plazma yarı ömrüde o düzeyde uzar. Bu gibi hastalarda dozun hastanın durumuna göre ayarlanması gerekir.

Klavulanik asit hem renal hem de renal olmayan mekanizmalarla atılır. Metabolize olduktan sonra idrar ve dışkı içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

Klavulanik asidin eliminasyon yarılanma ömrü 125 mg dozda uygulandığında 55-65 dk, 62,5 mg dozda uygulandığında ise 55-80 dk olarak bulunmuştur. Oral yoldan 125 mg dozda uygulandığında, ilk altı saat içerisinde, idrarda uygulanan klavulanik asit dozunun %30-45'i bulunmuştur.

## Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Sefdinir'in farmakokinetikleri, insanlarda 200-400 mg arası oral dozlarda lineer ve dozdan bağımsız olarak karakterizedir.

## Hastalardaki karakteristik özellikler

### Böbrek Yetmezliği

Çeşitli seviyelerde böbrek fonksiyonu olan 21 kişiyle yapılan bir çalışmada, sefdinirin oral ve renal klerensindeki belirgin düşüşler yaklaşık olarak kreatinin klerensindeki (CLcr) düşüşlere orantılıdır. Normal Böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma sefdinir konsantrasyonu yüksek ve uzun süre kalmaktadır.

CLcr 30 ve 60 mL/dak olan kişilerin  $C_{maks}$  ve  $t_{1/2}$ 'si yaklaşık 2 kat, EAA ise 3 kat artar. CLcr<30 mL/dak olan kişilerin  $C_{maks}$ 'ı ~2 kat,  $t_{1/2}$  'si ~5 kat ve EAA ise 6 kat artar. Belirgin ciddi renal bozukluğu olan (kreatin klerensi<30 mL/dak) hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir.

## Hemodiyaliz

Hemodiyalize giren 8 yetişkin hastanın sefdinir farmakokinetik verilerine göre diyalizin sefdinir'in vücuttan %63 oranında attığı ve görünen eliminasyonun  $t_{1/2}$ 'si 16 saatten 3.2 saat'e azalttığı bildirilmiştir. Bu popülasyonda doz ayarlaması yapılmalıdır.

## Karaciğer yetmezliği

Sefdinir çoğunlukla böbreklerden elimine edildiğinden ve etkin bir şekilde metabolize olmadığından sefdinir'in farmakokinetik çalışmaları karaciğer yetmezliği olan hastalarda yürütülmemiştir. Bu hasta popülasyonunda doz ayarlaması gerekmemektedir.

## Geriatrik hastalarda

Yaşın, sefdinir'in farmakokinetiği üzerine etkisi 19-91 yaş aralığında olan 32 kişide tek doz 300 mg sefdinir alımından sonra incelenmiştir. Sefdinir'e sistematik maruz kalan yaşlı bireylerde (N=16)  $C_{maks}$  %44 ve EAA %86 oranında artmıştır. Bu artış Sefdinir'in klerensinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Görünen dağılım hacmindeki azalmadan dolayı görünen eliminasyon  $t_{1/2}$ 'de fark edilebilir değişim gözlenmemiştir (yaşlılarda  $2.2 \pm 0.6$  saat'e karşın gençlerde  $1.8 \pm 0.4$  saat). Sefdinir klerensi'nin yaştan daha ziyade böbrek fonksiyonlardaki değişimle öncelikli olarak ilişkili olduğu görüldüğünden, ciddi renal bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

## Cinsiyet ve ırk

Klinik farmakokinetik meta analizinin sonuçları (N=217), cinsiyetin ve ırk'ın sefdinir'in farmakokinetiği üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir..

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sefdinirin karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir. V79 Çin hamsteri akciğer hücrelerinde bakteriyel ters mutasyon analizinde (Ames) veya hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz (HGPRT) yerinde nokta mutasyon analizinde mutajenik etkiler görülmemiştir. V79 Çin hamsteri akciğer hücrelerinde in vitro yapısal kromozom aberasyon analizinde veya in vivo fare kemik iliği mikronukleus analizinde klastojenik etkiler gözlenmemiştir. Sıçanlarda 1000 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazında 70 katı, mg/m<sup>2</sup>/gün bazında 11 katı)'e kadar oral dozlarda fertilité ve üreme performansı etkilenmemiştir.

Sıçanlarda 1000 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazında 70 katı, mg/m<sup>2</sup>/gün bazında 11 katı)'e kadar oral dozlarda veya tavşanlarda 10 mg/kg/gün (insan dozunun mg/kg/gün bazında 0.7 katı, mg/m<sup>2</sup>/gün bazında 0.23 katı)'e kadar oral dozlarda sefdinir teratojenik etki göstermemiştir. Tavşanlarda 10 mg/kg/gün maksimum tolere edilebilen dozda dölde yan etki olmaksızın maternal toksisite (kilo alımının azalması) gözlenmiştir. Azalmış vücut ağırlığı sıçan fetüslerinde  $\geq 100$  mg/kg/gün, sıçan dölünde  $\geq 32$  mg/kg/gün dozunda görülmüştür. Maternal üreme parametreleri, döl sağ kalımı, gelişim, davranış veya üreme fonksiyonu üzerinde etki gözlenmemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Trometamol
- Sitrik Asit Anhidr
- Sodyum Hidrojen Karbonat
- PVPK-30 (Kollidon K-30)
- Sodyum Klorür
- Polietilenglikol 6000
- Beta karoten %1 CWS
- Sukraloz (E955)
- Limon Aroması

### 6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

Her kullanımdan sonra tüpün kapağını kapatmayı unutmayınız.

### 6.5. Ambalaj niteliği ve içeriği

10 ve 20 efervesan tablet plastik tüp/silikajelli plastik kapak ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliğine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.  
Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü  
Teknoloji Geliştirme Bölgesi Esenler/İSTANBUL

Tel: 0 850 201 23 23  
Faks: 0 212 482 24 78  
e-mail: bilgi@neutec.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

227/20

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 02.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**